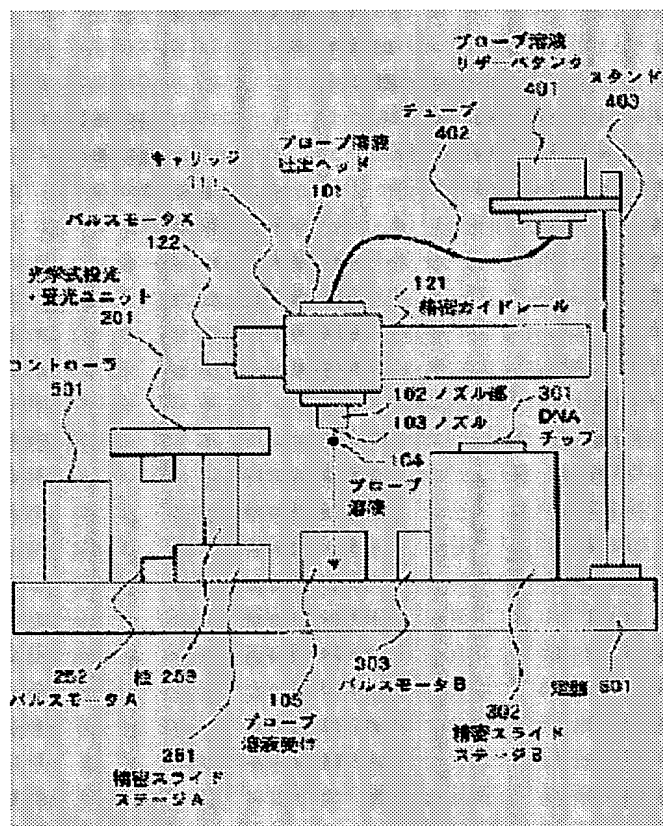


<b>Patent number:</b>	JP2002253200
<b>Publication date:</b>	2002-09-10
<b>Inventor:</b>	SAITO RIICHI; KIYOTA KO
<b>Applicant:</b>	CANON KK
<b>Classification:</b>	
<b>- international:</b>	C12M1/00; C12N15/09; G01N37/00
<b>- european:</b>	
<b>Application number:</b>	JP20010055235 20010228
<b>Priority number(s):</b>	JP20010055235 20010228

## Abstract of JP2002253200

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a probe solution delivery device capable of giving a good delivery state, even though an amount of the probe solution to be consumed is small, and to provide a method for identifying a delivery state. **SOLUTION:** The probe solution delivery device is equipped with a delivery head and a drive signal-generating means, wherein the delivery head has plural nozzles for delivering the probe solution which contains the probe, and the drive signal-generating means generates a drive signal for making the delivery head deliver a liquid from a specified nozzle. Further, the device has a light-projecting means which projects the light on the probe solution delivered from the specified nozzle and a light-receiving means which receives the light from the light-projecting means.



(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
C 1 2 M 1/00		C 1 2 M 1/00	A 4 B 0 2 4
C 1 2 N 15/09		G 0 1 N 37/00	1 0 2 4 B 0 2 9
G 0 1 N 37/00	1 0 2	C 1 2 N 15/00	A
			F

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2001-55235(P2001-55235)

(22) 出願日 平成13年2月28日 (2001.2.28)

(71) 出願人 000001007

キヤノン株式会社

東京都大田区下丸子3丁目30番2号

(72) 発明者 斎藤 理一

東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内

(72) 発明者 清田 航

東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内

(74) 代理人 100088328

弁理士 金田 暢之 (外2名)

Fターム(参考) 4B024 AA11 AA19 CA01 CA11 HA12  
HA19

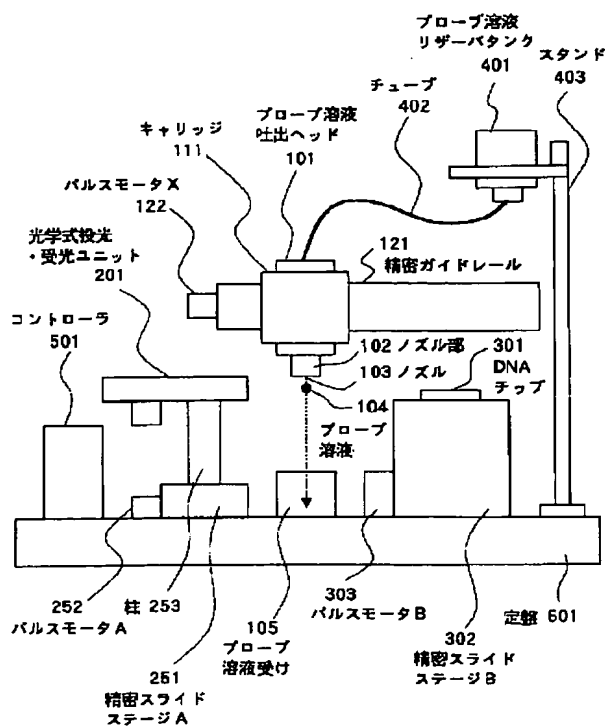
4B029 AA07 AA23 BB20 CC03 FA15

## (54) 【発明の名称】 プローブ溶液吐出装置と吐出状態確認方法

## (57) 【要約】

【課題】 少量のプローブ溶液の消費で良好な吐出状態が得られるプローブ溶液吐出装置と吐出状態確認方法を提供すること。

【解決手段】 プローブを含有するプローブ溶液を吐出する複数のノズルを有する吐出ヘッドと、該吐出ヘッドに所定のノズルから液体を吐出させる駆動信号を発生させる駆動信号発生手段を備えるプローブ溶液吐出装置であって、前記ノズルから吐出されるプローブ溶液に向けて投光する投光手段と前記投光手段からの光を受光するための受光手段とを有する。



**【特許請求の範囲】**

【請求項 1】 プローブを含有するプローブ溶液を吐出する複数のノズルを有する吐出ヘッドと、該吐出ヘッドに所定のノズルから液体を吐出させる駆動信号を発生させる駆動信号発生手段を備えるプローブ溶液吐出装置であって、  
前記ノズルから吐出されるプローブ溶液に向けて投光する投光手段と前記投光手段からの光を受光するための受光手段とを有することを特徴とするプローブ溶液吐出装置。

【請求項 2】 前記受光手段は前記プローブ溶液からの反射光の実質的な有無を検出することを特徴とする請求項 1 に記載のプローブ溶液吐出装置。

【請求項 3】 前記受光手段はプローブ溶液が吐出されるべき位置を通過する前記投光手段からの出射光の状態を検出することを特徴とする請求項 1 に記載のプローブ溶液吐出装置。

【請求項 4】 前記投光手段の出射光軸が前記複数のノズルの配列方向であることを特徴とする請求項 1 に記載のプローブ溶液吐出装置。

【請求項 5】 前記プローブ溶液吐出装置はノズルからの吐出を指令するコントローラを備え、  
前記コントローラは、所定のノズルからの吐出を行わせるとともに、吐出動作を行っているノズルの吐出状態を検出可能な位置に相対的に前記投光手段および受光手段を移動させて所定のノズルの吐出状態を確認し、受光手段により異常が検出された場合には、正常な吐出状態に復帰させるために前記駆動信号発生手段により駆動信号を発生させることを特徴とする請求項 1 に記載のプローブ溶液吐出装置。

【請求項 6】 請求項 1 ないし請求項 5 のいずれかに記載のプローブ溶液吐出装置において、  
プローブを固定するための担体を位置決めするための位置決め手段を有し、該位置決め手段は、1 ノズル分のピッチ単位で移動可能であるプローブ溶液吐出装置。

【請求項 7】 請求項 1 ないし請求項 6 のいずれかに記載のプローブ溶液吐出装置において、  
前記吐出ヘッドは、プローブ溶液の吐出のための熱エネルギーを付与する熱エネルギー発生体を備えるプローブ溶液吐出装置。

【請求項 8】 プローブを含有するプローブ溶液を吐出する複数のノズルを有する吐出ヘッドと、  
吐出されるプローブ溶液へ向けて投光する投光手段と受光手段とを有するプローブ溶液吐出装置で行われる吐出状態確認方法であって、  
所定のノズルへ駆動信号を印加するとともに、吐出動作を行っているノズルの吐出状態を検出可能な位置に前記投光手段および受光手段を相対的に移動させて所定のノズルの吐出状態を前記受光手段の受光状態に基づき確認することを特徴とするプローブ溶液吐出装置の吐出状態

確認方法。

【請求項 9】 前記受光手段はプローブ溶液からの反射光の実質的な有無で吐出状態を検出することを特徴とする請求項 8 に記載のプローブ溶液吐出装置の吐出状態確認方法。

【請求項 10】 前記受光手段はプローブ溶液が吐出されるべき位置を通過する出射光の受光状態に基づき吐出状態を検出することを特徴とする請求項 8 に記載のプローブ溶液吐出装置の吐出状態確認方法。

10 【請求項 11】 前記投光手段からの出射光軸が前記ノズルの配列方向であることを特徴とする請求項 8 に記載のプローブ溶液吐出装置の吐出状態確認方法。

【請求項 12】 前記吐出状態に異常が検出された場合には、正常な吐出に復帰させるための駆動信号を発生させることを特徴とする請求項 8 に記載のプローブ溶液吐出装置の吐出状態確認方法。

**【発明の詳細な説明】**

【発明の属する技術分野】 本発明は、担体上にプローブ溶液を精密、かつ、確実に吐出させるプローブ溶液吐出装置と吐出状態確認方法に関する。

20 【従来の技術】 核酸の塩基配列の決定やサンプル中の標的核酸の検出、各種細菌の同定を迅速、正確に行ない得る技術の一つとして、例えば該標的核酸と特異的に結合し得る物質、いわゆるプローブを固相上に多数並べたプローブアレイの使用が提案されている。固定化プローブチップを製造するための従来技術として、特開平 11-187900 号公報に開示される方法が知られている。これは、液体噴射法を利用したプローブ溶液の吐出方法であり、固定化プローブチップの製造は、例えば、液体噴射ヘッドの微細な吐出口からプローブ溶液を担体上の所定位置に吐出させ、得られたプローブ溶液の付着スポットに対して乾燥等の工程を行うことで各スポット内のプローブを担体表面に固定することにより行われる。上記公報には、不吐出等によるトラブルは一切発生しなかったと記載されており、不吐出を検知する方法については全く記載されていない。一方、液体噴射ヘッドを利用した従来の液体吐出ユニットにおける不吐出を検知する方法が特開平 10-119307 号公報に開示されている。これによると、液体描画吐出範囲外に設けた光学的検出機構により不吐出ノズルを検知し、不吐出ノズルの回復手段として、一般的な、吐出液の吸引動作や予備吐出動作をするものである。

40 【発明が解決しようとする課題】 特開平 11-187900 号公報には、不吐出に関する項目については全く記載されていない。DNA 等の物質をプローブとして用いた固定化プローブチップは、非常に精度の高いスクリーニング技術が要求されるバイオテクノロジーの分野において主に利用されるものであり、液体噴射法を用いる場合において吐出口からの不吐出が生じた場合には、要求される精度に対応した固定化プローブチップを製造でき  
50

ない場合が生じる。上述したように、液体噴射法による固定化プローブチップの製造においては、不吐出の発生は大きな問題点となる。液体噴射法における不吐出の発生を防止するために、特開平 10-119307 号公報に記載されるように、回復手段により、吐出液の吸引動作や予備吐出動作など、吐出液を消費する操作が一般に行われる。ところで、プローブ溶液は高価なため、回復手段によるプローブ溶液の消費量は、極力少量にする必要がある。回復手段による吐出液の吸引動作は、吐出液をノズル内に再充填し、ノズル内の吐出液をリフレッシュすることを目的としている。一方、予備吐出は、吐出状態を良好にすることを目的とし、すべてのノズルに対して数百から数千回の吐出している。また、予備吐出は、ノズルに液体がないとき（空吐出）のダメージを軽減するために、数百から数千Hzのゆっくりした速度で吐出する。これらの各動作におけるプローブ溶液の消費量を少なくすると吐出状態が回復しない可能性があり、高価なプローブ溶液の消費量が多いという問題点がある。本発明は、上述したような従来の技術が有する問題点に鑑みてなされたものであって、少量のプローブ溶液の消費で良好な吐出状態が得られるプローブ溶液吐出装置と吐出状態確認方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】前記目的を達成するための本発明のプローブ溶液吐出装置は、プローブを含有するプローブ溶液を吐出する複数のノズルを有する吐出ヘッドと、該吐出ヘッドに所定のノズルから液体を吐出させる駆動信号を発生させる駆動信号発生手段を備えるプローブ溶液吐出装置であって、前記ノズルから吐出されるプローブ溶液に向けて投光する投光手段と前記投光手段からの光を受光するための受光手段とを有することを特徴とする。この場合、前記受光手段は前記プローブ溶液からの反射光の実質的な有無を検出することとしてもよい。また、前記受光手段はプローブ溶液が吐出されるべき位置を通過する前記投光手段からの出射光の状態を検出することとしてもよい。また、前記投光手段の出射光軸が前記複数のノズルの配列方向であるとしてもよい。また、前記プローブ溶液吐出装置はノズルからの吐出を指令するコントローラを備え、前記コントローラは、所定のノズルからの吐出を行わせるとともに、吐出動作を行っているノズルの吐出状態を検出可能な位置に相対的に前記投光手段および受光手段を移動させて所定のノズルの吐出状態を確認し、受光手段により異常が検出された場合には、正常な吐出状態に復帰させるために前記駆動信号発生手段により駆動信号を発生させることとしてもよい。上記のいずれにおいても、プローブを固定するための担体を位置決めするための位置決め手段を有し、該位置決め手段は、1ノズル分のピッチ単位で移動可能であるとしてもよい。また、前記吐出ヘッドは、プローブ溶液の吐出のための熱エネルギーを付与する熱エネルギー発生体を備えることとしてもよい。本発明の

プローブ溶液吐出装置の吐出状態確認方法は、プローブを含有するプローブ溶液を吐出する複数のノズルを有する吐出ヘッドと、吐出されるプローブ溶液へ向けて投光する投光手段と受光手段とを有するプローブ溶液吐出装置で行われる吐出状態確認方法であって、所定のノズルへ駆動信号を印加するとともに、吐出動作を行っているノズルの吐出状態を検出可能な位置に前記投光手段および受光手段を相対的に移動させて所定のノズルの吐出状態を前記受光手段の受光状態に基づき確認することの特長とする。この場合、前記受光手段はプローブ溶液からの反射光の実質的な有無で吐出状態を検出することとしてもよい。また、前記受光手段はプローブ溶液が吐出されるべき位置を通過する出射光の受光状態に基づき吐出状態を検出することとしてもよい。また、前記投光手段からの出射光軸が前記ノズルの配列方向であるとしてもよい。また、前記吐出状態に異常が検出された場合には、正常な吐出に復帰させるための駆動信号を発生させることとしてもよい。なお、担体上に固定されたプローブは、特定のターゲット（標的）によって認識され得るもので、しばしばリガンドと呼ばれる表面固定分子である。更に、このプローブには、特定の標的によって認識され得るオリゴヌクレオチドやポリヌクレオチド、あるいはその他のポリマーなどが含まれる。文脈に依存して、用語「プローブ」は、個々のポリヌクレオチド分子などのプローブ機能を有する分子、および分散した位置に表面固定された同じ配列のポリヌクレオチドなどの同じプローブ機能を有する分子の集団の両方をいう。プローブおよび標的は、しばしば、文脈に依存して交換可能に使用され、プローブは、リガンド-抗リガンド対の一部として標的と結合し得るか、または結合するようになり得るものである。本発明におけるプローブ及び標的は、天然において見出されるような塩基、またはそのアナログを含み得る。また、担体上に支持されるプローブの一例としては、標的核酸とハイブリダイゼーション可能な塩基配列よりなるオリゴヌクレオチドの一部に、リンカーを介して蛍光色素と、担体との結合物とを有するもので、担体との結合部において担体表面に連結された構造を有するものとを挙げることができる。なお、このような構成の場合における蛍光色素と担体との結合部のオリゴヌクレオチドの分子内での位置は、所望とするハイブリダイゼーション反応を損なわない範囲内において特に限定されない。本発明の方法が適用されるプローブ・アレイに採用されるプローブは、その使用目的に応じて、適宜選択されるものであるが、本発明の方法を好適に実施する上では、製造される前記二次元プローブ・アレイが、そのプローブはDNA、RNA、cDNA（コンプリメンタリーDNA）、PNA、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、その他の核酸、オリゴペプチド、ポリペプチド、タンパク質、酵素、酵素に対する基質、抗体、抗体に対するエピトープ、抗原、ホルモン、

ホルモンレセプター、リガンド、リガンドレセプター、オリゴ糖及びポリ糖の中から選択される少なくとも1種であることが好ましい。一方、本発明の方法により製造されるプローブ・アレイは、担体表面に結合可能な構造を有したプローブを含んでいることが好ましく、この担体上へのプローブの固定は、前記プローブを担体表面に結合させてなすことが望ましい。その際、プローブが有する前記担体表面に結合可能な構造は、アミノ基、スルフィドリル基、カルボキシル基、水酸基、酸ハライド化物(ハロホルミル基； $-COX$ )、ハライド化物( $-X$ )、アジリジン、マレイミド基、スクシイミド、イソチオシアネート、スルフォニルクロリド( $-SO_2Cl$ )、アルデヒド(ホルミル基； $-CHO$ )、ヒドラジン及びヨウ化アセトアミドなどの有機官能基の少なくとも1種を導入する処理により形成されたものであることが好ましい。また、プローブ側の担体への結合に必要な構造に応じて、担体の表面に必要とされる処理を施してもよい。

【発明の実施の形態】次に、本発明の実施例について、図面を参照して説明する。

(第一の実施例)まず、本装置の構成について以下に述べる。図1は、本発明の第1の実施例の構成を示す概略図である。図2は、図1における光学式投光・受光ユニット201の構成の概略と、プローブ溶液吐出ヘッド101からのプローブ溶液104との関係を示す図である。図1において、プローブ溶液吐出ヘッド101は、キャリアッジ111に固定され、キャリアッジ111は、精密ガイドレール(X方向)121に取り付けられている。精密ガイドレール(X方向)121には、パルスモーターX(精密ガイドレール(X方向)用)122が取り付けられ、これにより、キャリアッジ111は、X方向について精密に移動可能な構成とされている。プローブ溶液吐出ヘッド101は、ノズル部102を有しており、ノズル部102には、吐出口が一定のピッチで精密に配列されたノズル(列)103が設けられている。本実施例においては、プローブ溶液吐出ヘッド101としてインクジェットヘッド、例えばインクを吐出するために利用されるエネルギーとしてインクに膜沸騰を生じさせる熱エネルギーを発生する発熱素子を有したパブルジェット(登録商標)ヘッドを用いる。光学式投光・受光ユニット201は、柱(光学式投光・受光ユニット用)253を介して精密スライドステージA(Y方向)251に取り付けられている。精密スライドステージA(Y方向)251には、パルスモーターA(精密スライドステージA(Y方向)用)252が取り付けられており、これにより、光学式投光・受光ユニット201は、Y方向について精密に移動可能な構成とされている。光学式投光・受光ユニット201において、プローブ溶液吐出ヘッド101のノズル(列)103から吐出されたプローブ溶液104は、ノズル部102の下方に設置されるプローブ溶液受

け105に溜められるように構成されている。また、ノズル部102に一定のピッチで精密に配列されたノズル(列)103は、その配列方向がY方向とされている。一方、DNAチップ301は、精密スライドステージB(Y方向)302にセットされる。精密スライドステージB(Y方向)302には、パルスモーターB(精密スライドステージB(Y方向)用)303が取り付けられ、これにより、DNAチップ301は、Y方向について精密に移動可能な構成とされている。本実施例においては、光学式投光・受光ユニット201において、プローブ溶液吐出ヘッド101のノズル(列)103のすべてのノズルからプローブ溶液滴104が吐出されることが確認された後に、精密スライドステージB(Y方向)302の上方に、プローブ溶液吐出ヘッド101が移動することで、DNAチップ上にプローブ溶液が精密に、吐出、描画される。プローブ溶液リザーバタンク401は、スタンド403により固定・保持されており、プローブ溶液吐出ヘッド101とチューブ402を介して接続されて、プローブ溶液を供給している。プローブ溶液吐出ヘッド101、パルスモーターX(精密ガイドレール(X方向)用)122、光学式投光・受光ユニット201、パルスモーターA(精密スライドステージA(Y方向)用)252、パルスモーターA(精密スライドステージA(Y方向)用)303は、ケーブル(図示せず)を介して、パソコンやシーケンサなどのコントローラ501に接続されており、該コントローラ501により各機能が制御される。以上、説明した構成は、全て定盤601の上に構成されている。以下に示される異常(不吐出)ノズルの検出方法および少量のプローブ溶液で、確実に正常化(吐出)する方法はいずれもコントローラ501により実行される。コントローラ501の具体的な構成としては、記憶装置、制御装置、入力装置および出力装置から構成されるものが挙げられる。入力装置は装置利用者からの入力を受け付けて、制御装置へ出力する。記憶装置は各方法を実行するためのプログラムや、DNAチップ作製時におけるデータの一時記憶などを行うもので、制御装置は入力装置からの入力内容について記憶装置に格納された異常(不吐出)ノズルの検出、確実に正常化(吐出)する、もしくは、DNAチップを作製するためのプログラムに基づいた処理を行い、その結果をプリンタや表示デバイス等の出力装置へ出力する。次に、異常(不吐出)ノズルの検出方法について、説明する。図2は、光学式投光・受光ユニット201の構成を示している。投光素子216は、投光部筐体215にセットされている。また、投光部筐体215内部には投光用レンズ217が内蔵されている。受光素子212は、投光・受光部筐体211にセットされている。投光・受光部筐体211内部には、ハーフミラー213が内蔵されている。投光・受光部筐体211の受光素子225の反対側端部には投光・受光用レンズ214がセットされてい

る。投光・受光用レンズ 214 から照射された光は、ハーフミラー 213 により投光・受光用レンズ 214 に向けて折り曲げられて、該投光・受光用レンズ 214 から出射する。出射光は、プローブ溶液吐出ヘッド 101 から、プローブ溶液滴受け 105 に向かって吐出されたプローブ溶液 104 にぶつかり、反射して投光・受光用レンズ 214 に戻り、ハーフミラー 213 を介して受光素子 212 に入力される。つまり、不吐出のノズルがあった場合には、プローブ溶液 104 にぶつかることがなく、反射光が発生しないため、受光素子 212 への入力がない。このため、投光素子 216 の駆動信号である投光信号をパルスとして、該投光信号とリンクさせて、プローブ溶液吐出ヘッド 101 のノズル 103 を 1 ノズルづつ駆動し、それにリンクさせて、パルスモーター A (精密スライドステージ (Y 方向) 用) 252 を、1 ノズル分づつ移動させていくことにより、すべてのノズルについて吐出検出する事が可能になる。図 1、ならびに、図 2 の構成で行った第 1 の検出例を図 3 に示す。図 3 において、 $m+8$  回目の駆動からプローブ溶液吐出が検出されている。なお、ここで、 $L1$  は、約 100 mm、 $L4$  は、約 1 mm、投光素子 216 には、赤外レーザー素子、受光素子 212 には、ホトダイオードを使用した。次に、少量のプローブ溶液の消費で、良好な吐出状態が得る方法について、説明する。すなわち、前述の構成・検出方法により  $N$  個で構成されるノズルに対して、下記の方法 (1) から (4) を実行する。

(1) プローブ溶液滴受け上で、プローブ溶液吐出ヘッドの  $n$  ( $n=1 \sim N$ ) 番目のノズルに、液体を吐出させる電気信号を印加する。このとき、光学式投光・受光ユニットで吐出検出を行い、下記 (2)、(3) の場合に分けた処理を行う。

(2) 吐出が検出されない場合  
処理 (1) に戻る。この動作は、同一ノズルに対し所定回数繰り返す。万一に、吐出が開始しない場合は、処理 (5) に移る。

(3) 吐出が確認された場合  
 $n+1$  番目のノズルに対して (1) の処理を行う。 $N$  個の全ノズルに対して繰り返した後に、処理 (4) に移る。

(4) プローブ溶液吐出ヘッドは、DNA チップ上に移動し、DNA チップに向かってプローブ溶液の吐出をスタートさせる。この時、パルスモーター X (ガイドレール用)、プローブ溶液吐出ヘッドの吐出信号の制御は、全てコントローラにより行われる。

(5) 定回数電気信号の印加を行っても液体の吐出が開始しない場合

プローブ溶液吐出ユニット外部から、プローブ溶液吐出ユニット内に存在するプローブ溶液の吸引を行い、プローブ溶液吐出ユニット内に存在する気泡を取り除く。吸引後、再度、このノズルに対して、液体を吐出させる電

気信号の印加、および、吐出の有無の検出を行う。吐出が確認された場合、処理 (1) に戻る。吐出が確認されない場合、処理 (6) に移る。

(6) 吸引動作を行っても液体の吐出が開始しない場合  
上記 (5) 吸引動作により、高い確率で不吐ノズルから再び吐出を行うことが出来るが、プローブ溶液切れ等により不吐が生じている場合は、以上の回復方法では液体の吐出を行うことは不可能である。したがって、吸引動作後も吐出が確認されない場合は、不吐出のノズルナンバーを表示し、溶液吐出ユニットに問題があることを知らせる。上述の方法により、必要最低限のプローブ溶液の消費で、良好な吐出状態が得ることが可能となる。

(第 2 の実施例) 次に、本発明の第 2 の実施例について説明する。図 4 は、本発明の第 2 の実施例の構成を示す概略図である。図 5 は、図 4 における光学式投光ユニット 201 A、ならびに、光学式受光ユニット 201 B の構成の概略と、プローブ溶液吐出ヘッド 101 からのプローブ溶液 104 との関係を示す図である。まず、本装置の構成について以下に述べる。本実施例においては、図 4 に示すように、図 1 に示した第 1 の実施例において単一のユニットとされていた光学式投光・受光ユニット 201 を、光学式投光ユニット 201 A と、光学式受光ユニット 201 B とに独立させた構成としたものであり、その他は図 1 に示した第 1 の実施例と同様の構成とされている。光学式投光ユニット 201 A は、柱 (光学式投光ユニット用) 253 A に取り付けられており、光学式受光ユニット 201 B は、柱 (光学式受光ユニット用) 253 B に取り付けられている。次に、本実施例における異常 (不吐出) ノズルの検出方法について説明する。図 5 は、光学式投光ユニット 201 A、光学式受光ユニット 201 B の構成を示している。投光素子 216、投光用レンズ 217 は、投光部筐体 215 にセットされている。受光素子 212、受光用レンズ 226 は、受光部筐体 224 にセットされている。光学式投光ユニット 201 A、光学式受光ユニット 201 B のそれぞれは、光学式投光ユニット 201 A と光学式受光ユニット 201 B との間に遮るものがないときに、光学式投光ユニット 201 A から出射した光が光学式受光ユニット 201 B に入射するように配置され、また、プローブ溶液吐出ヘッド 101 は、ノズル部 102 のノズル 103 から吐出されるプローブ溶液 104 が光学式投光ユニット 201 A からの出射光の光路上に吐出されるように配置されている。投光レンズ 217 から照射された光は、プローブ溶液 104 にぶつかり、反射してしまうため、受光素子 212 への光の入力が減少する。このため、投光素子 216 の駆動信号である投光信号をパルスにして、該投光信号とリンクさせて、プローブ溶液吐出ヘッド 101 のノズル部 102 のノズル 103 から吐出されるプローブ溶液 104 を駆動し、それにリンクさせて、パルスモーター A (精密スライドステージ (Y 方向) 用) 252

を、1ノズル分づつ移動させていくことにより、すべてのノズルについて吐出検出する事が可能になる。図4、ならびに、図5の構成で行った第2の検出例を図6に示す。図6において、m+8回目の駆動からプローブ溶液滴吐出が検出されている。なお、ここで、L2は、約100mm、L3は、約10mm、L4は、約1mm、投光素子216には、赤外レーザー素子、受光素子212には、ホトダイオードを使用した。次に、少量のプローブ溶液の消費で、良好な吐出状態が得る方法について、説明する。すなわち、前述の構成・検出方法によりN個で構成されるノズルに対して、前述の実施例1と同様に、下記の方法(1)から(4)を実行する。

(1) プローブ溶液滴受け上で、プローブ溶液吐出ヘッドのn(n=1~N)番目のノズルに、液体を吐出させる電気信号を印加する。このとき、光学式投光・受光ユニットで吐出検出を行い、下記(2)(3)の場合に分けた処理を行う。

(2) 吐出が検出されない場合

処理(1)に戻る。この動作は、同一ノズルに対し所定回数繰り返す、万一に、吐出が開始しない場合は、処理(5)に移る。

(3) 吐出が確認された場合

n+1番目のノズルに対して(1)の処理を行う。N個の全ノズルに対して繰り返した後に、処理(4)に移る。

(4) プローブ溶液吐出ヘッドは、DNAチップ上に移動し、DNAチップに向かってプローブ溶液の吐出をスタートさせる。この時、パルスモーターX(ガイドレール用)、プローブ溶液吐出ヘッドの吐出信号の制御は、全てコントローラにより行われる。

(5) 定回数電気信号の印加を行っても液体の吐出が開始しない場合

プローブ溶液吐出ユニット外部から、プローブ溶液吐出ユニット内に存在するプローブ溶液の吸引を行い、プローブ溶液吐出ユニット内に存在する気泡を取り除く。吸引後、再度、このノズルに対して、液体を吐出させる電気信号の印加、および、吐出の有無の検出を行う。吐出が確認された場合、処理(1)に戻る。吐出が確認されない場合、処理(6)に移る。

(6) 吸引動作を行っても液体の吐出が開始しない場合  
上記(5)吸引動作により、高い確率で不吐ノズルから再び吐出を行うことが出来るが、プローブ溶液切れ等により不吐が生じている場合は、以上の回復方法では液体の吐出を行うことは不可能である。したがって、吸引動作後も吐出が確認されない場合は、不吐出のノズルナンバーを表示し、溶液吐出ユニットに問題があることを知らせる。上述の方法により、必要最低限のプローブ溶液の消費で、良好な吐出状態が得ることが可能となる。なお、上述した実施例のいずれにおいても、投光素子216の駆動信号である投光信号をパルスにして、該投光信

号とリンクさせて、プローブ溶液吐出ヘッド101のノズル部102のノズル103から吐出されるプローブ溶液104を駆動し、それにリンクさせて、パルスモーターA(精密スライドステージ(Y方向)用)252を、1ノズル分づつ移動させて、光学式投光・受光ユニット201もしくは光学式投光ユニット201Aと光学式受光ユニット201Bを移動させることとして説明したが、光学式投光・受光ユニット201もしくは光学式投光ユニット201Aと光学式受光ユニット201Bを固定としてもよい。光学式投光・受光ユニット201もしくは光学式投光ユニット201Aと光学式受光ユニット201Bの出射光軸をノズル(列)103の配列方向と同じY方向に沿ったものとすれば、各ノズルから吐出されるプローブ溶液はすべて出射光軸上に吐出されることとなるため、光学式投光・受光ユニット201もしくは光学式投光ユニット201Aと光学式受光ユニット201Bを移動させることなく、ノズルの吐出状態を確認することができる。このような構成とすることにより、構成を簡略化することができ、コストを低減することができる。

【発明の効果】以上説明したように、一般の吸引処理や予備吐出処理を行わず、吐出状態が検出されるまで必要最低限の吐出処理をした後に、DNAチップにプローブ溶液を描画することにより、少量のプローブ溶液の消費で、良好な吐出状態が得ることが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の第1の実施例の構成を示す概略図である。

【図2】図1における光学式投光・受光ユニットの概略、ならびに、プローブ溶液との位置関係を示す図である。

【図3】図1、ならびに、図2に示した第1の実施例で行った、第1の検出例を示す図である。

【図4】本発明の第2の実施例の構成を示す概略図である。

【図5】図4における光学式投光・受光ユニットの概略、ならびに、プローブ溶液との位置関係を示す図である。

【図6】図4、ならびに、図5に示した第2の実施例で行った、第2の検出例を示す図である。

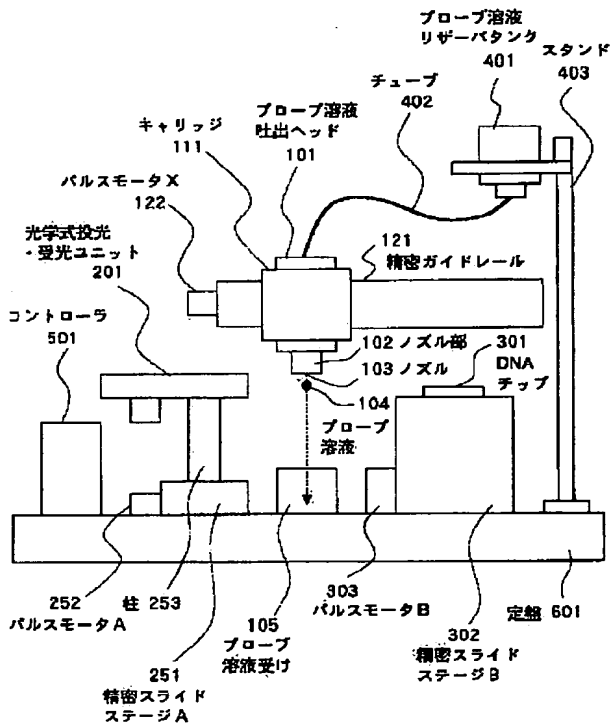
【符号の説明】

101	プローブ溶液吐出ヘッド
102	ノズル部
103	ノズル(列)
104	吐出プローブ溶液
105	プローブ溶液受け
121	精密ガイドレール(X方向)
122	パルスモーターX(精密ガイドレール(X方向)用)
201	光学式投光・受光ユニット

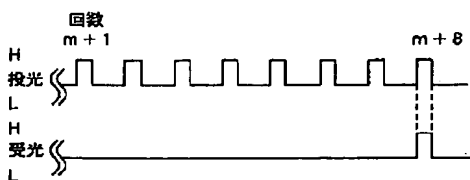
11

- 201A 光学式投光ユニット
- 201B 光学式受光ユニット
- 211 投光・受光部筐体
- 212 受光素子
- 213 ハーフミラー
- 214 投光・受光用レンズ
- 215 投光部筐体
- 216 投光素子
- 217 投光用レンズ
- 224 受光部筐体
- 226 受光用レンズ
- 251 精密スライドステージA (Y方向)
- 252 パルスモーターA (精密スライドステージ

【図1】



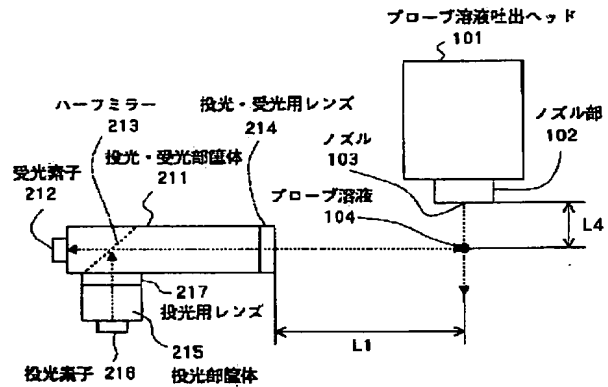
【図3】



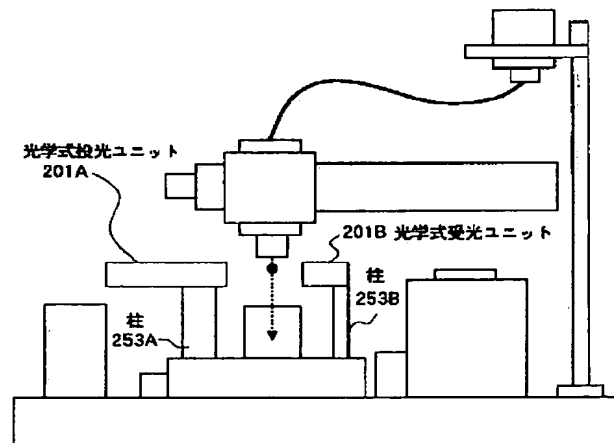
12

- A (Y方向) 用)
- 253 柱 (光学式投光・受光ユニット用)
- 253A 柱 (光学式投光ユニット用)
- 253B 柱 (光学式受光ユニット用)
- 301 DNAチップ
- 302 精密スライドステージB (Y方向)
- 303 パルスモーターB (精密スライドステージ
- B (Y方向) 用)
- 401 プローブ溶液リザーバタンク
- 10 402 チューブ
- 403 スタンド
- 501 コントローラ
- 601 定盤

【図2】



【図4】





【図 6】

